

[Publication scientifique]

**Dépression résistante chez la personne âgée : le protoxyde d'azote  
comme antidépresseur d'action rapide, sûre et efficace  
d'après les résultats de l'étude tourangelle PROTOBRAIN,  
parue dans *eClinicalMedicine* (The Lancet Discovery Science)**

Parce qu'elle touche environ 6% des plus de 70 ans, la dépression résistante est un véritable problème de santé publique. Or, les résultats de l'étude clinique multicentrique PROTOBRAIN, portée par l'équipe tourangelle INSERM U1253 iBrain, suggèrent que le protoxyde d'azote (sous sa forme médicale la plus fréquemment utilisée le MÉOPA\*) pourrait représenter une option thérapeutique efficace et globalement bien tolérée dans la dépression résistante de la personne âgée. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes qui nécessitent d'être confirmés par des études complémentaires à plus grande échelle et sur un suivi prolongé.

### Bien comprendre la dépression

La dépression résistante au traitement (TRD) chez la personne âgée constitue un enjeu majeur de santé publique. Elle est associée à une réponse plus lente et souvent moins efficace aux traitements antidépresseurs conventionnels, à une tolérance réduite et à un risque élevé d'interactions médicamenteuses, notamment en raison des comorbidités et de la polymédication fréquentes dans cette tranche d'âge de la population.

La dépression de la personne âgée est un trouble de l'humeur fréquent et invalidant, caractérisé par une altération durable de l'état émotionnel, cognitif et fonctionnel. Son diagnostic repose sur les mêmes critères que chez l'adulte, avec des symptômes persistants au moins deux semaines : humeur dépressive, perte d'intérêt, fatigue, troubles du sommeil ou de l'appétit, difficultés de concentration, voire idées suicidaires. Ces symptômes entraînent une altération importante de la qualité de vie et du fonctionnement quotidien. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique. **Environ 6 % des personnes de plus de 70 ans sont concernées dans le monde.**

En France, bien que la prévalence semble plus faible que chez les sujets plus jeunes, la dépression chez la personne âgée reste largement mal identifiée par les patients pour qui « être mélancolique » est souvent considéré comme normal avec le vieillissement et souvent sous-diagnostiquée par les médecins, en raison de formes cliniques souvent atypiques. Elle se manifeste fréquemment par des plaintes somatiques ou cognitives (douleurs, fatigue, troubles mnésiques), pouvant masquer le diagnostic. Les conséquences sont importantes : perte d'autonomie, diminution de la qualité de vie, augmentation du risque d'hospitalisation et de dépendance.

**La dépression sévère ou résistante constitue également un facteur de risque majeur de suicide, notamment chez les hommes âgés qui sont la population la plus à risque de suicide abouti.** Dans ce contexte, les personnes âgées souffrant de dépression résistante présentent des options thérapeutiques limitées. Plusieurs facteurs contribuent à cette situation : comorbidités, polymédication, modifications pharmacocinétiques liées à l'âge et observance parfois réduite. Ces éléments augmentent le risque d'échec thérapeutique.

### Une solution thérapeutique innovante

Le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) apparaît comme une option thérapeutique innovante. Des données récentes suggèrent des effets antidépresseurs rapides dans la dépression résistante de l'adulte jeune. Son profil pharmacologique et physiopathologique pourrait permettre de contourner certaines limites des traitements classiques chez la personne âgée. Administré sous contrôle médical, il limite les problèmes d'observance, et son élimination principalement pulmonaire permet son utilisation même en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Son utilisation ancienne en anesthésie et en analgésie lui confère également un profil de sécurité bien établi. Sur le plan physiopathologique, la dépression est associée à des altérations de la neurotransmission, de la plasticité synaptique et de la régulation cérébrale, ainsi qu'à des troubles vasculaires plus fréquents chez la personne âgée. Le protoxyde d'azote pourrait agir sur plusieurs de ces mécanismes simultanément, notamment via la modulation des récepteurs NMDA et opioïdes, l'amélioration de la plasticité synaptique, de la connectivité cérébrale et des effets sur la circulation cérébrale, comme cela a été montré dans une précédente étude menée au CHRU de Tours.

**L'objectif de l'étude PROTOBRAIN était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une exposition unique d'une heure à un mélange 50 % N<sub>2</sub>O / 50 % O<sub>2</sub> chez des patients âgés présentant une dépression résistante, dans le cadre d'un essai clinique randomisé contrôlé.**

\* Méopa, pour mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote, est un mélange à parts égales d'oxygène et de protoxyde d'azote

## Des résultats très encourageants

Par rapport au placebo, le protoxyde d'azote a entraîné une diminution significative et précoce des symptômes dépressifs, observable dès 24 heures et maintenue à 1 et 2 semaines.

À 2 semaines, la différence moyenne de variation du score MADRS se confirmait en faveur du N<sub>2</sub>O. Les critères secondaires allaient dans le même sens, confirmant une amélioration globale des symptômes. Les effets indésirables rapportés étaient légers, transitoires et bien tolérés (nausées, vertiges, céphalées, sédation légère et phénomènes de dissociation).

## Et après

Des études complémentaires, portant sur des cohortes de patients plus larges et sur des durées prolongées, s'avèrent nécessaires avant d'envisager l'intégration du N<sub>2</sub>O en soins courants pour la dépression.

**Plusieurs recherches sont actuellement menées en ce sens, notamment au CHRU de Tours.** Ces travaux évaluent par exemple l'efficacité du N<sub>2</sub>O dans la prise en charge de la crise suicidaire aux urgences, de la dépression chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer en EHPAD, ainsi que dans le traitement du stress post-traumatique.

En parallèle, un partenariat avec l'unité INSERM iBrain permet d'étudier ses effets cérébraux sur des modèles murins.

### PROTOBRAIN Méthodologie

Cet essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et multicentrique (Tours, Nantes, Rennes), a été conduit entre novembre 2021 et décembre 2024.

Soixante patients âgés de 60 à 90 ans, présentant un épisode dépressif caractérisé résistant à au moins un traitement antidépresseur, ont été inclus et randomisés en deux groupes :

- inhalation unique d'une heure de 50 % N<sub>2</sub>O / 50 % O<sub>2</sub>,
- ou inhalation d'air médical (placebo). Le critère principal d'évaluation était la variation du score MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, une échelle d'évaluation de la sévérité de la dépression en 10 points) entre l'inclusion et la semaine 2, analysée en intention de traiter. Les critères secondaires incluaient différentes échelles d'évaluation de l'efficacité clinique et de la tolérance.

## Le protoxyde d'azote, bien différencier les usages

Dans l'univers médical, le protoxyde d'azote est utilisé quotidiennement pour ses propriétés anesthésiantes et antalgiques (MEOPA - gaz composé à part égale d'oxygène et de protoxyde d'azote).

Hors du champ médical, la consommation du protoxyde d'azote (100% N<sub>2</sub>O) représente un danger avéré, notamment lorsque son usage domestique est détourné à des fins récréatives. Inhalé à l'aide d'un ballon, il provoque des effets rapides : sensation d'euphorie, rires, vertiges.

Cet usage est aujourd'hui un véritable problème de santé publique.

### Que dit la loi sur le protoxyde d'azote ?

L'encadrement du protoxyde d'azote est déjà strict :

vente interdite aux mineurs,

15 000 euros d'amende pour incitation d'un mineur à en consommer,

3 750 euros d'amende en cas de vente ou offre dans les débits de boissons et de tabac,

3 750 euros d'amende pour la vente ou la distribution d'accessoires facilitant l'usage détourné.

### Vers un renforcement des sanctions

Le projet de loi RIPOST, présenté en Conseil des ministres le 25 mars 2026, propose de nouvelles mesures juridiques strictes :

inhalation hors cadre médical : 1 an de prison et 3 750 euros d'amende,

transport sans motif légitime : 2 ans de prison et 7 500 euros d'amende,

conduite sous emprise : 3 ans de prison et 9 000 euros d'amende,

vente interdite la nuit,

vente illégale : sanctions renforcées et fermeture administrative.

Info.gouv.fr